

10/529203
JC06 Rec'd PCT/EP 25 MAR 2005

DOCKET NO.: 268034US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Horst BAUER, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/10732

INTERNATIONAL FILING DATE: September 26, 2003

FOR: ADMINISTRATION FORM FOR PHARMACEUTICALLY ACTIVE PEPTIDES WITH
SUSTAINED RELEASE OF ACTIVE INGREDIENT, AND METHOD FOR THE PRODUCTION
THEREOF

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119(e)
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that
the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
USA	60/414,225	27 September 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the
International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/10732.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Corwin P. Umbach, Ph.D.
Registration No. 40,211

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

BEST AVAILABLE COPY

10 / 529203
25 MAR 2005

PCT/EP 03 / 10732

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND 14-01-04



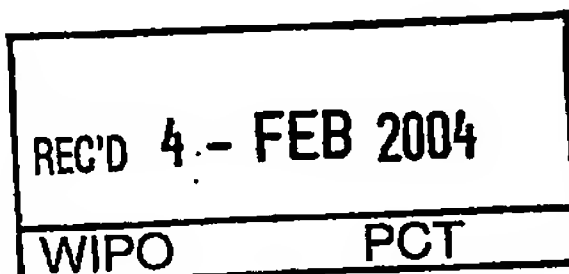
EPO - DG 1

14. 01. 2004

(79)

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**



Aktenzeichen: 103 20 051.7

Anmeldetag: 26. April 2003

Anmelder/Inhaber: Baxter Healthcare SA, Wallisellen/CH

Bezeichnung: Darreichungsform für pharmazeutisch aktive Peptide
mit anhaltender Wirkstofffreigabe (sustained release)
und Verfahren zu deren Herstellung

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A 9161
02/00
EDV-L

BEST AVAILABLE COPY

Anmelder: Baxter Healthcare SA
Zeichen des Anmelders: 02/02 PH/2

**Darreichungsform für pharmazeutisch aktive Peptide mit
anhaltender Wirkstofffreigabe (sustained release)
und Verfahren zu deren Herstellung**

5

Gebiet der Erfindung

Diese Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Darreichungsform mit
anhaltender Wirkstofffreigabe (sustained release) von mindestens einem
10 pharmakologisch aktiven Peptid, ein Verfahren zu deren Herstellung, einen Kit
umfassend, ein lyophilisiertes Peptid und eine wässrige Lösung eines anorganischen
oder Essigsäure-Salzes und die Verwendung einer wässrigen Lösung eines
anorganischen oder Essigsäure-Salzes für die Herstellung einer pharmazeutischen
Darreichungsform, die über einen längeren Zeitraum eine anhaltende
15 Peptidfreisetzung hat.

Beschreibung des Standes der Technik

Entsprechend dem Stand der Technik, die in vielen Patenten und Publikationen
20 beschrieben ist, sind die folgenden pharmazeutischen Darreichungsformen mit
anhaltender Freigabe eines pharmazeutisch aktiven Peptids bekannt:

1. pharmazeutische Darreichungsformen mit mikroverkapselten und/oder
eingebetteten und/oder konjugierten pharmazeutisch aktiven Peptiden in einer
biologisch abbaubaren polymerischen Matrix (z. B. beschrieben in: Maulding, H.
25 V., J. Controlled Release (1987), 6, 167-76; Siegel, R. A., Langer, R. Pharm.Res.
(1984), 1, 2-10; Patent WO 9832423, Patent WO 2001078687)
2. pharmazeutische Darreichungsformen umfassend aus kaum wasserlöslichen
Komplexen des pharmazeutisch aktiven Peptids und einem organischen
Trägermolekül, wie z.B. Polysacchariden. (z.B. beschrieben in: Patent WO
30 2000047234).

In beiden Fällen führt der enzymatische Abbau von Matrix oder Komplex zur
anhaltenden Freigabe des Peptids.

Anmelder: Baxter Healthcare SA
Zeichen des Anmelders: 02/02 PH/2 - 2 -

Die erfinderische Darreichungsform wird erhalten durch Rekonstitution der lyophilisierten hochkonzentrierten Peptidverbindung mit einer niedrigkonzentrierten anorganischen Salzlösung vor der Verabreichung. Unter diesen Bedingungen kommt es zur kontrollierten Entwicklung von Aggregaten der Peptidverbindungen dessen
5 bzw. deren Auflösung verzögert ist. Die Folge ist eine anhaltende Freigabe dieses Wirkstoffes in den Kreislauf.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Peptidverbindung der Darreichungsform ein GnRH-Analoges, besser noch ein GnRH Antagonist, und das anorganische Salz ist ein hochlösliches physiologisches Salz, vorzugsweise
10 Natriumchlorid.

Auf Grund der parenteralen Verabreichung ist es erforderlich, dass die pulverisierte Peptidverbindung und die Lösung für die Rekonstitution steril sind.

Probleme im Zusammenhang mit dem Stand der Technik

15

Zur Herstellung der bekannten Mikrokapseln oder Partikel und unlöslichen Komplexe der Peptidverbindungen sind hoch anspruchsvolle Verfahrensweisen notwendig, um Darreichungsformen mit anhaltender Wirkstofffreigabe zu erhalten. Normalerweise entstehen unlösliche oder schwerlösliche Verbindungen durch Ausfällung der
20 Peptidverbindung mit dem Gegenion. Der Niederschlag wird durch Filtration und Zentrifugation aufgefangen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. In den meisten Fällen wird das feste Material dann pulverisiert. Alle einzelnen Verfahrensschritte der Herstellung müssen unter GMP Bedingungen in einem aseptischen Arbeitsbereich durchgeführt werden, damit auf diese Weise die Sterilität des Endproduktes
25 garantiert werden kann.

Bei dem Herstellungsverfahren von Mikrokapseln werden mehr oder weniger toxische organische Lösungsmittel verwendet, um die biologisch abbaubare Polymermatrix zu lösen. Anschliessend werden die gelöste aktive Substanz und die Polymere der Matrix emulgiert. Nach Verdampfung des organischen Lösungsmittels
30 werden die Partikel oder die Mikrokapseln getrennt, gewaschen und getrocknet.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung ermöglicht die einfache Herstellung von Suspensionen mit anhaltender Wirkstofffreigabe einer Peptidverbindung, bevorzugt eines GnRH-

Anmelder: Baxter Healthcare SA
Zeichen des Anmelders: 02/02 PH/2 - 3 -

Antagonisten. Diese wird durch Rekonstitution eines hochkonzentrierten Lyophilisates der Peptidverbindung, enthaltend Mannitol, mit einer verdünnten anorganischen Salzlösung (z.B. Natriumchloridlösung) erhalten.

Die hohe Konzentration der Peptidverbindung führt zu dessen Aggregation, die durch Zugabe einer anorganischen Salzlösung kontrolliert werden kann. Mit zunehmender Salzkonzentration nimmt die Löslichkeit der Peptidverbindung ab. In einem idealen Bereich der Salzkonzentration, kombiniert mit einer geeigneten Menge an Peptidverbindungen, kann eine anhaltende Wirkstofffreigabe über einen Zeitraum von 4 Wochen oder mehr erhalten werden.

10

Für die anorganische Salzlösung kann jedes physiologisch tolerierte anorganische Salz verwendet werden, vorzugsweise Natriumchlorid.

Das Peptid in der Formulierung ist eine pharmakologisch wirksame peptidische Verbindung welches ein mono-, di oder multivalentes kationisches oder anionisches Peptid sein kann. Das Peptid kann in der Länge aus 5 bis 20 Aminosäuren bestehen, mehr bevorzugt aus 8 bis 12 Aminosäuren in der Länge. Mehr im Detail ist die Peptidverbindung ein GnRH Analoges und der GnRH Analoge ist ein GnRH-Antagonist. GnRH Analoge sind z.B. Cetrorelix, Teverelix (Deghenghi et al., Biomed & Pharmacother 1993, 47, 107), Abarelix (Molineaux et al., Molecular Urology 1998, 2, 265), Ganirelix (Nestor et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 3942), Azaline B, Antide, A-75998 (Cannon et al., J. Pharm. Sci. 1995, 84, 953), Detirelix (Andreyko et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74, 399), RS-68439, Ramorelix (Stöckemann and Sandow, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1993, 119, 457), Degarelix (Broqua, P.; Riviere et al., JPET 301, 95), D-63153 (PCT: EP00/02165).

Die Strukturen der oben genannten GnRH-Analogue werden beispielsweise in den oben angegebenen Referenzen und in den nachfolgenden Übersichtsartikeln dargestellt: Behre et al., GnRH antagonists: an overview, Proceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction, The Parthenon Publishing Group Ltd, UK; Kutscher et al., Angew. Chem. 1997, 109, 2240.

30

Zusätzlich wird die Methode zur Herstellung einer solchen Darreichungsform beschrieben.

Entsprechend der Erfindung wird die freie Base der Peptidverbindung in wässriger Essigsäure vollständig gelöst bis eine klare Lösung vorliegt. Die Lösung wird mit

Anmelder: Baxter Healthcare SA
Zeichen des Anmelders: 02/02 PH/2 - 4 -

Wasser für Injektionszwecke verdünnt, welches die nötige Menge an Mannitol erhält, so dass eine isotonische Lösung entsteht, die verabreicht werden kann. Nach dem Sterilfiltrieren der Lösung wird diese in Fläschchen (vials) gefüllt und lyophilisiert.

5 Zur Rekonstitution vor der Verabreichung wird eine Natriumchloridlösung (z.B. 0.1%) verwendet, um so die Aggregation des Peptides und damit auch die Löslichkeit zu kontrollieren.

Die Erfindungen werden in den Beispielen 1 bis 4 beschrieben ohne die Erfindung auf diese zu beschränken.

10 Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Darreichungsformen erlauben die anhaltende Zuführung der Peptidverbindung nach Verabreichung der Darreichungsform bei dem Subjekt. Dauer und Ausmass der Zuführung können durch Änderung der Konzentrationen von Peptidverbindung und die Konzentration des verwendeten Salzes variiert werden.

15 Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Darreichungsformen können vorzugsweise subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.) verabreicht werden. Im Falle der intramuskulären Verabreichung erfolgt die Injektion beispielsweise in den M. gluteus maximus, vorzugsweise in den äußeren oberen Quadranten des M. gluteus maximus. Im Falle der subkutanen Verabreichung erfolgt die Injektion beispielsweise
20 in die Subkutis des Abdomens.

Beispiel 1

200 g reines D-63153 (kalkuliert als freie Base) werden in 3386,7 g 30 %ige
25 wässriger Essigsäure gelöst, so dass eine klare Lösung entsteht. 438,4 g Mannitol wird zugefügt und unter Rühren aufgelöst. Die Lösung wird mit Wasser für Injektionszwecke auf eine Gesamtmenge von 20320 g aufgefüllt.

Nachdem die Lösung steril gefiltert worden ist, wird sie in 10 ml Portionen in Fläschchen (vials) zur Lyophilisation abgefüllt.

30 Nach dem Verfahren enthält jedes Fläschchen 100 mg D-63153 (freie Base) und 109,6 mg Mannitol.

Das Lyophilisat wird durch Zugabe von 4 ml 0,1%ige Natriumchloridlösung rekonstituiert, um eine Suspension von 25 mg/ml zu erhalten.

Beispiel 2

Lyophilisate, die 75 mg D-63153 enthalten, wurden hergestellt und mit 3 ml
5 Lösungsmittel rekonstituiert (25 mg D-63153/ml). Die Rekonstitution erfolgte mit
sterilem Wasser für Injektionszwecke (Nicht-Depot Darreichungsform, Tabelle 1)
beziehungsweise mit 0,1 % NaCl (Depot Darreichungsform, Tabelle 2). Eine
einmalige Dosis von 1,68 mg/kg wurde Beagle Hunden subkutan injiziert. Die D-
63153-Plasmaspiegel wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach Verabreichung
10 gemessen.

Durch die Verwendung der Depot-Darreichungsform konnten die Maximum-
Plasmaspiegel (C_{max}) gesenkt werden, während die Fläche unter der Kurve
weitgehend stabil erhalten blieb, welches einen Depoteffekt ergibt. Die absolute
Bioverfügbarkeit blieb weitgehend unverändert und wurde mit 62 % für die Nicht-
15 Depot Darreichungsform; beziehungsweise 64.3% für die Depot-Form berechnet
[Schwahn and Romeis, 1999].

20 Beispiel 3

Um das D-63153-Depot auf seine testosteronunterdrückendes Potential zu
subprimieren, wurde es männlichen Ratten in 5 verschiedenen Dosen (5-25 mg/kg)
intramuskulär (i.m.) injiziert. Die Depot Darreichungsform wurde durch
Resuspendieren von D-63153-Lyophilisat in 0,1 %iger steriler NaCl generiert. Der
25 Testosteronspiegel wurde vor der Verabreichung des Medikaments gemessen und
jeweils 4 Stunden, 8 Stunden und 24 Stunden danach. Desweitere wurde der
Testosteronspiegel in der ersten Woche nach Injektion täglich einmal und
anschliessend an jedem 2. Tag bestimmt, jeweils so lange, bis der Testosteronwert
wieder im normalen Bereich lag. Die Kontrollgruppe wurde nur mit einer
30 Vehikellösung behandelt (Abbildung 1).

Eine dosisabhängige Subression der Testosteronspiegel konnte in allen Gruppen
nachgewiesen werden. Die Subression dauerte von 17 Tagen (5 mg/kg) bis zu 43
Tagen (20 mg/kg) an. Anschliessend lagen die Testosteronwerte innerhalb weniger
Tage wieder im Normalbereich.

Beispiel 4

- 10 mg-Lyophilisate von D-63153 wurden in 4 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert (Nicht-Depot Darreichungsform, 2,5 mg/ml D-63153, klinische Phase 1a) und 100 mg-Lyophilisate von D-63153 wurden in 4 ml 0,1 % NaCl gelöst (Depot Darreichungsform, 25 mg/ml D-63153, klinische Phase 1b). Männlichen freiwilligen Versuchspersonen wurden 10 mg pro Person intramuskulär injiziert. An bestimmten Zeitpunkten nach der Verabreichung wurden die Plasmaspiegel von D-63153 gemessen (Tabelle 3).
- Die Ergebnisse zeigen das der Depoteffekt sowohl durch niedrigere C_{max} und AUC_{0-24} Plasmaspiegel als auch durch eine Verlängerung von t_{max} , $t_{1/2}$ und vor allem ein Anstieg der MRT (mean residence time) bestätigt werden kann. Die Depot Darreichungsform hat fast die gleiche $AUC_{0-11ast}$ wie die Nicht-Depot Darreichungsform (887,44 ng*h/ml verglichen mit 1165,93 ng*h/ml) wodurch gezeigt wird, dass beide Zusammensetzungen ähnliche biologische Verfügbarkeiten haben. Aus der Depot Darreichungsform wird langsamer freigesetzt, angezeigt durch einen niedrigeren c_{max} Spiegel und einen mehr als doppelt so hohen MRT Wert.

Beispiel 2

- 20 Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter von D-63153 Nicht-Depot Darreichungsform in Beagle Hunden, 1,68 mg/kg s.c.

Pharmakokinetische Parameter von D-63153				
D = 1.68 mg Peptidbase / kg n = 4	D-63153 in 5.2% wässrig.Mannitol			
	C_{max}	t_{max}		AUC_{norm}
	[ng/ml]	[h]		[ng·h/ml]
Mittelwert	216,55	5,0		19434,3
Min	139,16	2,0		15458,0
Max	251,90	6,0		22103,8

Anmelder: Baxter Healthcare SA
 Zeichen des Anmelders: 02/02 PH/2 - 7 -

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von D-63153 Depot Darreichungsform in Beagle Hunden, 1,68 mg/kg s.c.

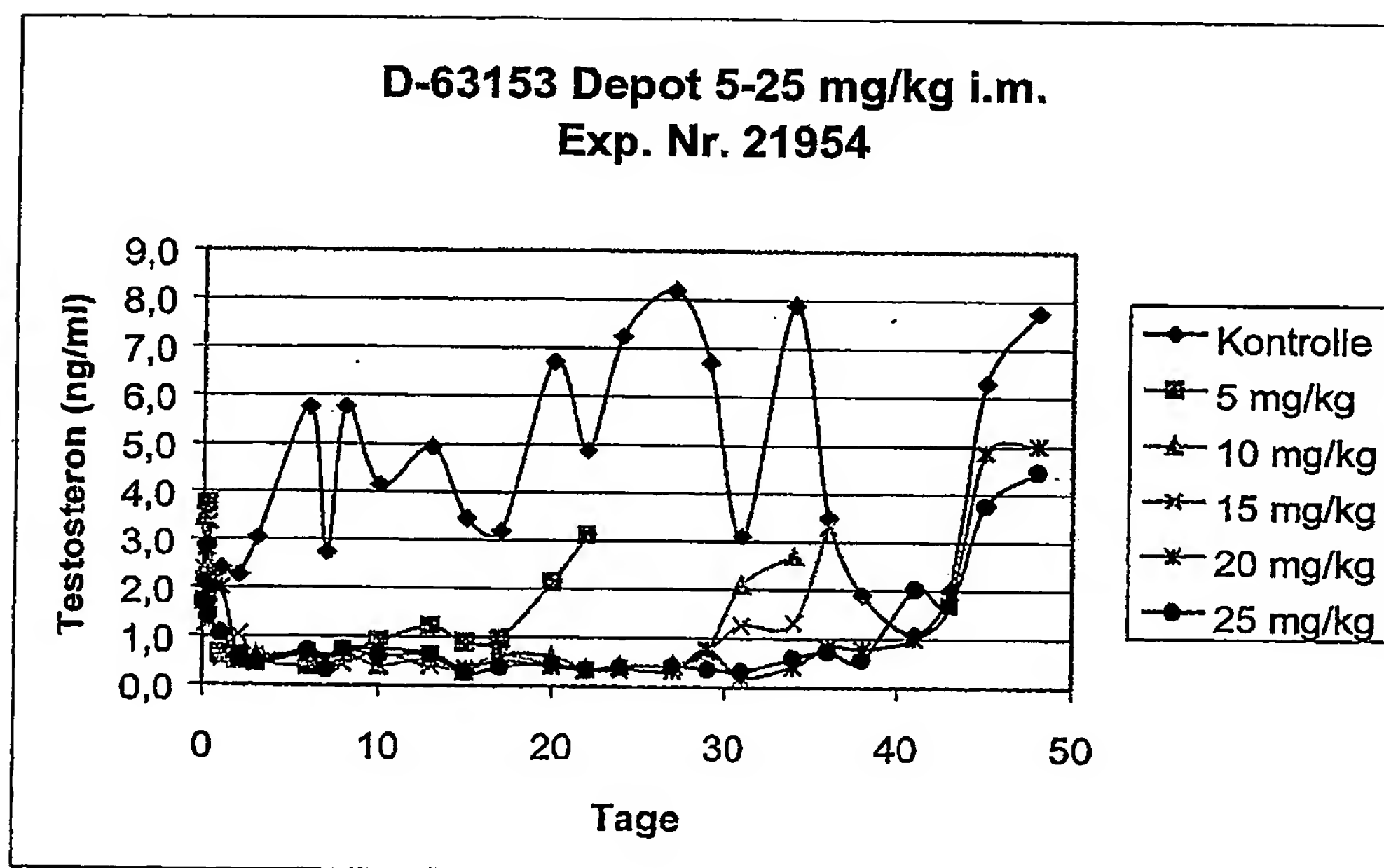
5

Pharmakokinetische Parameter von D-63153			
D = 1.68 mg Peptidbase / kg n = 4	D-63153 in wässr. Mannitol / 0.1% NaCl		
	C _{max}	t _{max}	AUC
	[ng/ml]	[h]	[ng·h/ml]
Mittelwert	97,44	7,0	17688,2
Min	64,75	2,0	14445,6
Max	199,62	8,0	19676,9

Beispiel 3

Figur 1: Dosisabhängige Subression von Testosteron-Spiegeln durch D-63153 Depot in männlichen Ratten, 5-25 mg/kg i.m., Durchschnittswerte

10



Beispiel 4

Anmelder: Baxter Healthcare SA
Zeichen des Anmelders: 02/02 PH/2 - 8 -

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter von D-63153: Vergleich zwischen Nicht-Depot und Depot Darreichungsform in männlichen freiwilligen Versuchspersonen, 10 mg/Person (0,14-0,17 mg/kg) i.m.

5

Person	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]	t _{last} [h]	AUC _{0-last} [ng*h/ml]	AUC ₀₋₂₄ [ng*h/ml]	AUC ₀₋₂₄ [%]	t _{1/2} [h]	MRT [h]
n	6	6	6	6	6	6	6	6
Nicht-Depot	99,90	0,50	300,00	1165,93	495,41	42,40	27,60	52,24
Depot	11,02	2,50	360,00	887,44	151,05	16,7	50,05	129,36

Ansprüche:

1. Pharmazeutische Zubereitung umfassend mindestens eine pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung in einer vorbestimmten Menge des Wertes X_{optimum} (in mg Peptid pro ml der Zubereitung) vermischt mit einer wässrigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes in einer vorbestimmten Konzentration des Wertes Y_{optimum} (in % Gewicht/Volumen), wobei der Wert X_{optimum} ausgewählt werden kann durch eine Testmethode A, umfassend die Stufen Verabreichen von verschiedenen Mengen X_n (Anzahl der verschiedenen Mengen n , wobei $n \geq 1$) (in mg) des Peptids als ein Gemisch mit einer isotonischen wässrigen Lösung von Mannitol an bzw. zu einem Testsystem und Auswählen der Menge X_{optimum} (in mg Peptid pro ml Mischung), die im Versuch die günstigsten Blutplasmaspiegel des Peptids in dem Testsystem in Hinblick auf C_{max} (maximale Blutplasmakonzentration) und t_{max} (Zeitdauer zum Erreichen von C_{max}) lieferte, und wobei die Konzentration Y_{optimum} ausgewählt werden durch eine Testmethode B umfassend die Stufen Verabreichen der Menge X_{optimum} (in mg Peptid pro ml Mischung) des Peptids als ein Gemisch mit wässrigen Lösungen, welche sich in der Konzentration Y_n (Anzahl der verschiedenen Konzentrationen n , wobei $n \geq 1$) (in % Gewicht/Volumen) unterscheiden, an bzw. zu einem Testsystem und Auswählen der Konzentration Y_{optimum} (in % Gewicht/Volumen) wurde festgelegt als diejenige Konzentration, die im Versuch den höchsten Wert für die Plasmakonzentration C_{active} ergab, wobei $C_{\text{min}} < C_{\text{active}} < C_{\text{max}}$ (C_{min} = niedrigste Plasmakonzentration des Peptids bei der das Peptid im Versuch noch eine ausreichende pharmazeutische Wirkung hat). Gleichzeitig hat es einen Einfluss auf den Zeitraum t_{active} bis die höchste Konzentration im Plasma erreicht wird, wobei $t_{\text{active}} > t_{\text{max}}$.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung kationisch ist.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung anionisch ist.

4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung ein mono-, di- oder multivalentes kationisches oder anionisches Peptid ist.
- 5 5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive ionische Peptidverbindung ein mono-, di- oder multivalentes ampholytisches Peptid ist.
- 10 6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung eine Länge von 5 bis 20 Aminosäuren aufweist.
- 15 7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung eine Länge von 8 bis 12 Aminosäuren aufweist.
- 20 8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ein GnRH-Analogon ist.
- 25 9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ein GnRH-Antagonist ist.
- 30 10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung aus der Gruppe bestehend aus Cetrorelix, Teverelix, Abarelix, Ganirelix, Azaline B, Antide, Detirelix, Ramorelix, Degarelix, D-63153 oder deren pharmazeutisch aktives Salz oder Gemischen davon ausgewählt worden ist.
11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung der GnRH-Antagonist D-63153 ist.

12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem anorganischen Salz oder dem Essigsäuresalz um ein physiologisch verträgliches Salz handelt.
- 5
13. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das wässrige anorganische Salz oder Essigsäuresalz aus der Gruppe bestehend aus Natriumchlorid, Kalziumchlorid, Magnesiumchlorid, Natriumacetat, Kalziumacetat und
- 10 Magnesiumacetat ausgewählt worden ist.
14. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung und der wässrigen Lösung des
- 15 anorganischen Salzes oder des Essigsäuresalzes eine flüssige Suspension oder eine halbfeste Dispersion ist.
15. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 5 bis etwa 50 mg pro ml
- 20 der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
16. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 10 bis etwa 50 mg pro
- 25 ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
17. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X der pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 20 bis etwa 30 mg pro
- 30 ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.
18. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X der pharmazeutisch

Anmelder: Baxter Healthcare SA
Zeichen des Anmelders: 02/02 PH/2 - 12 -

aktiven, ionischen Peptidverbindung im Bereich von etwa 25 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

5 19. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 5 bis etwa 50 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

10 20. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 10 bis etwa 50 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

15 21. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 20 bis etwa 30 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

20 22. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass D-63153 die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung ist und die Menge X im Bereich von etwa 25 mg pro ml der Gesamtmenge der pharmazeutischen Zubereitung liegt.

25 23. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalzlösung gleich oder niedriger als 0.9% (Gewicht/Volumen) ist.

30 24. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalz-Lösung im Bereich von etwa 0.01% bis etwa 0.9% (Gewicht/Volumen) liegt.

25. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalz-Lösung im Bereich von etwa 0.05% bis etwa 0.5% (Gewicht/Volumen) liegt.

5

26. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration Y der wässrigen anorganischen oder Essigsäuresalz-Lösung etwa 0.1% (Gewicht/Volumen) ist.

10

27. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y gleich oder niedriger als etwa 0.9 % (Gewicht/Volumen) ist.

15

28. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y im Bereich von etwa 0.01% bis etwa 0.9% (Gewicht/Volumen) liegt.

20

29. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y im Bereich von etwa 0.05% bis etwa 0.5% (Gewicht/Volumen) liegt.

25

30. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dass die Konzentration Y etwa 0.1% (Gewicht/Volumen) beträgt.

30

31. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine der pharmazeutisch aktiven ionischen Peptidverbindung D-63153 ist und das anorganische Salz Natriumchlorid ist.

- 5 32. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine der pharmazeutisch aktiven ionischen Peptidverbindung D-63153 ist und deren Menge X etwa 25 ml pro ml der Zubereitung beträgt und dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dessen Konzentration Y etwa 0.1% (Gewicht/Volumen) beträgt.
- 10 33. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, umfassend die Schritte A) Zusammenbringen einer Menge X_{optimum} (in mg pro ml der fertigen Zubereitung) von mindestens einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung in lyophilisierter Form und einer wässrigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes in einer Konzentration mit dem Wert Y_{optimum} (% Gewicht/Volumen) und A)
- 15 ... Vermischen der Komponenten.
- 20 34. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung D-63153 ist und das anorganische Salz Natriumchlorid ist.
- 25 35. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive, ionische Peptidverbindung D-63153 ist und dessen Menge etwa 25 mg/ml beträgt und dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist und dessen Konzentration etwa 0.1 % (Gewicht/Volumen) beträgt.
- 30 36. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, weiter umfassend den Schritt der Sterilisation der Peptidformulierung durch Gammastrahlen- oder Elektronenstrahlbestrahlung stattfindet.
37. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorstehend genannten Ansprüche, wobei die Herstellung der Peptidformulierung unter Anwendung aseptischer Verfahrensweisen erfolgt.

5 38. Kit zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, umfassend eine vorher festgelegte Menge X (in mg pro ml der fertigen Zubereitung) einer pharmazeutisch aktiven, ionischen Peptidverbindung in lyophilisierter Form and einer wäßrigen Lösung eines anorganischen oder Essigsäure-Salzes in einer vorher festgelegten Konzentration Y % (Gewicht/Volumen).

10 39. Kit nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch aktive Peptidverbindung D-63153 in lyophilisierter Form ist.

40. Kit nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass das D-63153 Lyophilisat zusätzlich Mannit enthält.

15 41. Kit nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganische Salz Natriumchlorid ist.

20 42. Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge X an D-63153 etwa 25 mg pro fertiger Zubereitung und die Konzentration der wäßrigen Natriumchloridlösung etwa 0.1% Gewicht/Volumen beträgt.

25 43. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer pharmazeutisch aktiven Peptidverbindung, dadurch gekennzeichnet, dass eine pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche subkutan oder intramuskulär dem Patienten mittels einer Spritze verabreicht wird.

30 44. Verfahren gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte pharmazeutische Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität aufweist.

45. Verfahren gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte pharmazeutische Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität während mindestens 4 Wochen aufweist.

46. Verfahren gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte pharmazeutische Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität während mindestens 8 Wochen aufweist.
- 5 47. Verfahren gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte pharmazeutische Zubereitung eine anhaltende pharmazeutische Aktivität während mindestens 12 Wochen aufweist.
- 10 48. Verfahren zur Behandlung einer hormonabhängigen Erkrankung an einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.
- 15 49. Verfahren zur Behandlung von Prostatakrebs bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.
- 20 50. Verfahren zur Behandlung von Brustkrebs bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.
- 25 51. Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.
- 30 52. Verfahren zur Behandlung von Endometriose bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.

Anmelder: Baxter Healthcare SA
Zeichen des Anmelders: 02/02 PH/2 - 17 -

53. Verfahren zur Behandlung von Pubertas Precox bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.

5

54. Verfahren zur Modifizierung der Fortpflanzungsfunktion bei einem Patienten durch subkutane oder intramuskuläre Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der vorstehend genannten Ansprüche an einem Patienten, der dies benötigt.

10

Zusammenfassung der Patentanmeldung gemäß § 36 PatG

Bezeichnung der Erfindung:

5

Darreichungsform für pharmazeutisch aktive Peptide mit anhaltender
Wirkstofffreigabe (sustained release) und Verfahren zu deren Herstellung

10 Kurzfassung der in der Anmeldung enthaltenen Offenbarung:

Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Darreichungsform mit
anhaltender Wirkstofffreigabe (sustained release) von mindestens einem
pharmakologisch aktiven Peptid, ein Verfahren zu deren Herstellung, einen Kit
15 umfassend, ein lyophilisiertes Peptid und eine wässrige Lösung eines anorganischen
oder Essigsäure-Salzes und die Verwendung einer wässrigen Lösung eines
anorganischen oder Essigsäure-Salzes für die Herstellung einer pharmazeutischen
Darreichungsform, die über einen längeren Zeitraum eine anhaltende
Peptidfreisetzung hat.

20

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.